

Aus der Universitäts-Frauenklinik Basel

(Direktor Prof. Th. Koller)

Arbeit unter Leitung von Dr. J. Berger, I. Oberarzt

Versuch einer Differenzierung der Blutung
bei glandulär-zystischer Hyperplasie des Endometriums
mit Hilfe der Vaginalabstriche und der Blutungskurven

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

HANS ZEUGIN

von Duggingen (Bern)

1958

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR 1959



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546715_0113

Aus der Universitäts-Frauenklinik Basel

(Direktor Prof. Th. Koller)

Arbeit unter Leitung von Dr. J. Berger, I. Oberarzt

**Versuch einer Differenzierung der Blutung
bei glandulär-zystischer Hyperplasie des Endometriums
mit Hilfe der Vaginalabstriche und der Blutungskurven**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

HANS ZEUGIN

von Duggingen (Bern)



VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR 1959

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Herrn Prof. Dr. Th. Koller.

Tag der Promotion: 12. März 1958

*Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet*

I. Einleitung

Die eigentlichen Zusammenhänge der glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums zeigte 1912 und 1915 *R. Schröder*. Er beschrieb die Histologie solcher Endometrien und konnte in 31 unter 54 Fällen in den Ovarien grosse zystische Follikel nachweisen. Diese Follikelzysten charakterisierte er als reife hypertrophe Follikel mit normalem Granulosaepithel und meist gut erhaltener Eizelle. Er konnte seine Befunde auch mit den klinischen Daten in Zusammenhang bringen und durch die Persistenz des Follikels die sekundären Rückwirkungen auf das Endometrium erklären.

1920 postulierte *R. Meyer*, dass nicht nur ein grosser, persistenter Follikel, sondern auch sich dauernd ablösende und wieder vergehende Follikel bei fehlender Ovulation die glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums hervorrufen könne. Seiner Ansicht nach gehen die Follikel wegen vorzeitigen Eitodes vor ihrer Ausreifung zum funktionierenden Luteinkörper zugrunde. So reifen ständig neue Follikel heran. Durch den dauernden Proliferationsreiz kommt es zur Hyperplasie der Uterusschleimhaut.

Prinzipiell andere Ansichten über das Zustandekommen der glandulär-zystischen Hyperplasie haben *W. Shaw* und *H. Behring*.

Shaw bezweifelt auf Grund seiner Befunde an Ovarien (zystische, in Atresie begriffene Follikel bei sonst geschrumpften Ovarien) den speziellen ovariellen Entstehungsmodus. Er hielt die Veränderungen am Endometrium für eine autonome Wucherungserscheinung, wie man sie etwa bei der diffusen Schilddrüsenhyperplasie oder der Mastopathia chronica antrifft.

Behring ist der Ansicht, dass die glandulär-zystische Hyperplasie nicht durch eine übermässige Follikulinwirkung, sondern durch „allerlei Stoffwechselprodukte“ hervorgerufen wird. Er glaubt, dass das Ovarium im beginnenden Klimakterium bei zunehmender Erschöpfung des Follikularsystems nicht mehr in der Lage ist, alle ihm aus dem übrigen Organismus zuströmenden Stoffwechselprodukte in richtiger Weise zu verarbeiten. Bei

Hiemit möchte ich Herrn Prof. Dr. Th. Koller für seine Ratschläge meinen besten Dank aussprechen. Zu besonderem Dank bin ich aber Herrn Dr. J. Berger, I. Oberarzt der Universitäts-Frauenklinik Basel, verpflichtet, der mir während der ganzen Zeit umsichtig mit Ratschlägen und Hinweisen zur Seite stand und mir in selbstloser Weise seine mikroskopischen Präparate überliess.

den Stoffwechselprodukten denkt er vor allem an Stoffe, die aus dem Hypophysenvorderlappen stammen. So folgert er, dass die glandulär-zystische Hyperplasie, die Mastopathia chronica cystica und die Endometriosen durch eine qualitativ dyshormonale Störung hervorgerufen werden. Er fasst diese verschiedenen Krankheitsbilder unter dem Begriff der „Paramenstruation“ zusammen.

R. Schröder und R. Meyer stimmen miteinander soweit überein, dass sie die glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums auf ein Geschehen im Ovar zurückführen. Über dieses Geschehen im einzelnen gehen ihre Meinungen auseinander. Heute wird allgemein die Ansicht Schröders wieder geteilt. Die These von R. Meyer aber verdient immer noch beachtet zu werden. Schreibt doch Antoine (1954), dass in der Pubertät und in der Klimax häufig ein polyzystisches Ovar gefunden wird. Ein solches Ovar enthalte in verschiedenen Entwicklungsstufen befindliche und auch atretische Follikel. Daraus könne ein erhöhter Follikelhormonspiegel (Follikelhormon = FH) und dessen Folgen resultieren. Die Auffassungen von W. Shaw und von V. Behring werden heute als nicht haltbar angesehen (Tietze).

Bei der glandulär-zystischen Hyperplasie besteht also die Störung im wesentlichen darin, dass der Follikelsprung ausbleibt und es zur Follikelpersistenz kommt. Ein Corpus luteum wird nicht gebildet. Im Urin findet man keine Pregnandiolausscheidung. Dagegen kommt es zu einer *Überproduktion von Follikelhormon, zum Hyperoestrogenismus*. Im Uterus bleibt die Transformationsphase aus, es kommt zur typischen hypertrophischen Proliferation des Endometriums, zur glandulär-zystischen Hyperplasie. Im histologischen Bild sieht man hochzylindrische Drüsenepithelien mit chromatinreichen Kernen. In der Übersicht fällt die Ungleichheit der Drüsenbilder auf. Man findet neben hohen, grossen Zylinderepithelien kleine und niedrige. In einigen Bezirken sind die Drüsen sehr lang, gewunden und haben ein grosses Lumen. In anderen Bezirken wiederum sind sie klein, niedrig und haben nur ein schmales Lumen. Diese verschiedenen Lumina, die wie verschieden grosse Löcher aussehen, gaben Anlass zur Bezeichnung „Schweizer-Käse-Muster“. Weiter fehlt in den Endometriumzellen das Glykogen.

Heute nimmt man allgemein auch an, dass nicht nur eine erhöhte, sondern auch eine *minimale, aber lang anhaltende Oestrogenwirkung* zu glandulär-zystischer Hyperplasie führen kann.

Die klinischen Folgen der Hyperplasie äussern sich in einer mehr oder weniger langen Amenorrhoe mit nachfolgender Dauerblutung.

Eine Differenzierung der Blutungsursachen bei glandulär-zystischer Hyperplasie bringt *Wenner* in seinem „Grundriss der gynäkologischen Endokrinologie“. Seiner Ansicht nach kommt es bei der Follikelpersistenz nicht nur zu einer zeitlich verlängerten, sondern meist auch zu einer quantitativ vermehrten Follikelhormon-Produktion, also zu einem Hyperoestrogenismus und damit zu einer vermehrten Ausscheidung von oestrogenen Stoffen im Harn. Stets sei die glandulär-zystische Hyperplasie ein dyshormonales, niemals ein hypohormonales Geschehen. Im weiteren unterscheidet *Wenner* zwei prinzipiell verschiedene Formen von glandulär-zystischer Hyperplasie:

1. Eine leichtere Form der glandulär-zystischen Hyperplasie, die oft spontan heilt und die meist einen geringgradigen und schwer nachweisbaren Hyperoestrogenismus aufweist. Die Metrorrhagien sind *Follikelabbruchblutungen*.

2. Ein schwerere Form der glandulär-zystischen Hyperplasie, die meist nicht spontan heilt und die oft einen hochgradigen und langdauernden Hyperoestrogenismus aufweist. Die Metrorrhagien sind *Nekroseblutungen*. Die Nekroseblutung soll darin ihre Ursache haben, dass entweder die Ernährung der oberen Schichten der Schleimhaut immer schlechter und zuletzt ungenügend wird durch die immer weiterschreitende Proliferation oder dass die Schleimhaut dermassen dick wird, bis die gegenüberliegenden Teile aufeinanderstossen und es deswegen zu Zirkulationsstörungen kommt. Durch das Follikelhormon soll die Schleimhaut ständig von der Basis her aufgebaut und die Blutung auf diese Weise unterhalten werden.

Beide Blutungsarten kommen durch eine Follikelpersistenz zustande. Bei der Abbruchblutung ist die Follikelpersistenz eher kurz und die Blutung wird entweder durch regressive Veränderungen am Follikel oder aber durch einen nachträglich noch geplatzten und luteinisierten Follikel ausgelöst. Letzteres soll nach *Tietze* nur in einigen wenigen Fällen vorkommen. Ursächlich schuld am Zustandekommen der Abbruchblutung ist eine Abnahme der Follikelhormonkonzentration im Körper. An Hand von einigen Beispielen soll kurz gezeigt werden, dass eine Follikelhormonabnahme zu einer Blutung führt: Der Follikelhormonentzug durch eine operative Kastration oder der Abbruch einer vorher durchgeführten FH-Behandlung löst eine Blutung aus. Allgemein bekannt ist auch die Pseudomenstruation bei neugeborenen Mädchen, ausgelöst durch den Wegfall der mütterlichen Hormone. Ferner seien angeführt die Ovulationsblutungen, bedingt durch einen vorübergehenden FH-Abfall zur Zeit des Follikelsprunges. Weiter sei noch die Menstruation selbst angeführt. Umgekehrt

lässt sich durch FH-Zufuhr am Anfang des Zyklus die Menstruation hinausschieben. Danach würde also die Blutung bei der glandulär-zystischen Hyperplasie in einem Teil der Fälle (Follikelabbruchblutungen) durch ein Absinken des FH-Spiegels bedingt sein.

Die Nekroseblutungen haben wir schon ausführlich beschrieben. Der prinzipielle Unterschied zwischen den beiden Blutungsarten besteht nach *Wenner* darin, dass bei der Abbruchblutung kein Follikelhormon mehr produziert wird; bei der Nekroseblutung geht die FH-Bildung aber noch weiter, d. h., wir haben noch einen funktionierenden Follikel.

Da uns die beiden Blutungstypen von *Wenner* später näher beschäftigen, seien ihre Charakteristika einander gegenübergestellt:

Die *Nekroseblutung* zeigt:

1. einen *hochgradigen* und
2. einen *langdauernden* Hyperoestrogenismus,
3. eine *langdauernde*; bei langer Persistenz, massive Blutung,
4. eher eine *lange Amenorrhoe*.

Bei der *Abbruchblutung* findet sich:

1. ein *geringgradiger* und
2. ein *schwer nachweisbarer* Hyperoestrogenismus, der mit Beginn der Blutung *abnimmt*,
3. eine *leichtere* Blutung (Neigung zu Spontanheilung),
4. eher eine *kurze Amenorrhoe*.

Einen guten Einblick in das ganze Geschehen sollte uns demnach die Untersuchung der Follikelhormonverhältnisse geben. Aber gerade da stösst man auf viele sich widersprechende Ansichten. Nach *Schröder*, *Zondek* und vielen anderen Autoren erwarten wir bei der glandulär-zystischen Hyperplasie einen Hyperoestrogenismus. Während einige Autoren (*Siebke* u. a.) tatsächlich eine erhöhte Follikelhormonausscheidung feststellen konnten, wurden von anderen Forschern (*Baniecki*, *Schuschania*, *Damm*, *Hirsch-Hoffmann*, *Gitsch* u. a.) nur niedere Follikelhormonwerte im Harn gefunden!

Auch die Vaginalabstriche (s. u.) wurden zur Beurteilung der FH-Wirkung herangezogen. Aber auch da fand man neben hohen Oestrogenwirkungsgraden mittlere, niedere oder gar keine FH-Einwirkungen (*Papanicolaou*, *Pundel*, *Smolka* u. *Soost*, *Besserer*, *Stoll*, *Artner* u. *Koller*, *Gitsch* u. *Seibert*, *Eichenberger* und viele andere).

II. Ziel der Arbeit

Es stellen sich drei Fragen:

1. Zeigt der Vaginalabstrich als Indikator für die Follikelhormonwirkung ein bestimmtes gesetzmässiges Verhalten?
2. Bringt der Vaginalabstrich bei glandulär-zystischer Hyperplasie eine neue diagnostische Möglichkeit?
3. Lassen sich die beiden Begriffe der Follikelabbruch- und der Nekroseblutung unterscheiden?

Ad 1. Es interessiert hier primär, ob bei der glandulär-zystischen Hyperplasie tatsächlich ein Hyperoestrogenismus im Sinne *R. Schröders* vorliegt. Ist das der Fall, so muss sich dieser Hyperoestrogenismus auch im Vaginalabstrich erkennen lassen und ein charakteristisches Verhalten zeigen. Aber wir haben schon gesehen, dass bei der glandulär-zystischen Hyperplasie viele Autoren sowohl im Urin wie im Vaginalabstrich nicht immer hohe Oestrogenwirkungen feststellen konnten. Auch eingangs haben wir hervorgehoben, dass heute allgemein die Ansicht vertreten wird, dass eine geringe, aber langanhaltende FH-Wirkung zu einer glandulär-zystischen Hyperplasie führen kann (*G. N. Papanicolaou, J. P. Pundel, G. Besserer, P. Stoll, E. Eichenberger, G. Navik u. A. Rockenschaub, E. Gitsch u. E. Seibert u. v. a.*). Uns interessierte, ob nicht eine Gesetzmässigkeit der FH-Wirkung besteht. An Untersuchungsmethoden für Follikelhormonbestimmungen sind bekannt:

- a) die Follikelhormonbestimmung im 24-Std.-Urin, z. B. nach der biologischen Methode von *Allen-Doisy* oder z. B. chemisch durch die Bestimmung der Phenolsteroiden nach *M. Keller*;
- b) die Histologie des Endometriums („Diagnostic cytohormonal“ nach *Moricard*);
- c) die Basaltemperaturkurve;
- d) die Zytologie des Vaginalepithels.

Wir haben für die Beurteilung der Follikelhormonwirkung bei der glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums die Vaginalzytologie gewählt. Gerade für die hormonale Diagnostik — und da vor allem für die FH-Wirkung — stellt der Vaginalabstrich eine wertvolle Bereicherung dar.

Die zyklischen Veränderungen des Vaginalepithels wurden zuerst bei lebenden Nagern festgestellt. 1917 hat C. R. Stockard u. G. N. Papanicolaou in einer grundlegenden Arbeit den Vaginalzyklus beim Meerschweinchen beschrieben, wobei sie sowohl die Histologie als auch erstmals die Vaginalabstrichmethode anwandten. 1933 beschrieb dann Papanicolaou den Vaginalzyklus bei der Frau, und er führte die beim Meerschweinchen entwickelte Abstrichmethode aus. Durch Fixierung der Abstriche in Äther-Alkohol zu gleichen Teilen und nachheriger Färbung mit Hämatoxylin und Polychromgemisch erhielt er eine scharfe Differenzierung der kornifizierten Zellen. Für weitere Einzelheiten sei auf die reichhaltige Literatur verwiesen. Unter vielen anderen Forschern seien noch kurz erwähnt K. Dierks, der bereits 1927 die Histologie des normalen mensuellen Zyklus der menschlichen Vaginalschleimhaut beschrieb. K. Adler sowie die Gruppe H. Traut, P. Bloch und A. Kuder haben die Arbeit Dierks wiederholt und sind zu anderen Darstellungen des Vaginalzyklus gekommen. Ausgezeichnete Abhandlungen über die Vaginalzytologie finden wir auch bei J. P. Pundel, E. G. Murray, H. K. Zinser, H. Smolka u. H. J. Soost, E. Eichenberger u. a. Eine gute Darstellung über die Follikelhormonwirkungen auf das Scheidenepithel haben J. Artner u. Koller gegeben. Diese Einteilung geben wir hier unverändert wieder, da sie später für unsere eigenen Untersuchungen zugrunde gelegt wird. (Siehe Tab. 1.)

Tabelle 1

Übersicht über die verschiedenen Oestrogenwirkungsgrade nach Artner und Koller

Abstrich- typ	Oestrogen- wirkung	Färbe- index	Schicht- index	Es überwiegen	
Oe ₃	hohe	über 50	über 50	azidophile Oberflächenzellen	} Oberflä- chen- zelltyp
Oe ₂	mittlere	unter 50	über 50	basophile Oberflächenzellen	
Oe ₁	niedrige	unter 10	unter 50	Intermediärzellen	
Oe ₀	keine	0	um 0	Basal- und Parabasalzellen	} Tiefenzelltyp

Ad 2. Ergibt sich aus 1.

Ad 3. Follikelabbruch- und Nekroseblutung. R. Wenner hat diese beiden Begriffe vor allem aus der guten oder schlechten therapeutischen Beeinflussbarkeit heraus abgeleitet. Wir wollen sehen, ob sich diese beiden Blutungsarten unter spezieller Berücksichtigung der FH-Verhältnisse (Vaginalabstriche) und der Blutungskurven aufrechterhalten lassen.

III. Eigene Untersuchungen

Es wurden 50 Fälle von glandulär-zystischer Hyperplasie des Endometriums untersucht. Dabei achteten wir

1. auf eine genaue Anamnese,
2. auf eine möglichst weit zurückreichende Blutungskurve,
3. auf die Vaginalabstriche, gefärbt nach *Papanicolaou*.

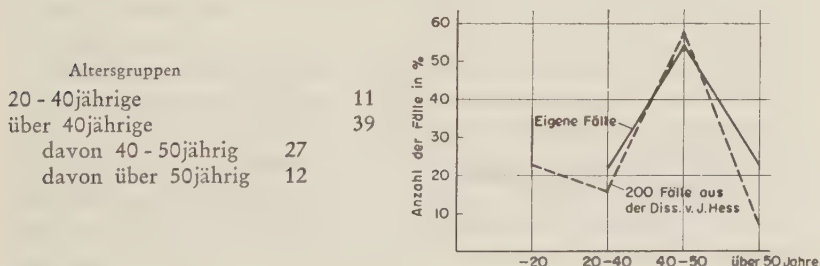
Bei unseren Fällen handelte es sich um Frauen, die zwischen Juli 1954 und Juli 1955 auf der gynäkologischen Abteilung des Basler Frauenspitals hospitalisiert waren. Bei der Auswahl der Patientinnen war einzig die histologische Diagnose des Kurettagematerials massgebend (Path.-anatom. Anstalt Basel, Dir. Prof. A. Werthemann). Ausgeschieden wurden Fälle, bei denen die anamnestischen Angaben oder die Blutungskurven ungenügend waren, oder bei denen der Vaginalabstrich entweder versäumt oder für die Beurteilung unbrauchbar war. Der Vaginalabstrich wurde immer unmittelbar vor der Kurettage ausgeführt. Bei 32 Frauen bestand die Blutung noch zur Zeit der Kurettage, 18 Fälle hatten vorher zu bluten aufgehört.

A. Das Alter der Frauen mit glandulär-zystischer Hyperplasie

Das Alter der Frauen mit glandulär-zystischer Hyperplasie ist in Tabelle 2 wiedergegeben. Von den 50 Patientinnen sind nur 11 (22 %) unter 40 Jahre alt; 27 (54 %) haben ein Alter zwischen 40 und 50 und 12 Frauen (24 %) sind über 50 Jahre alt. Bei den 12 Frauen über 50 war

Tabelle 2

Das Alter der Frauen mit glandulär-zystischer Hyperplasie



nur eine einzige in der Menopause. Bei dieser stellte man nachträglich einen Brennertumor fest. Von 50 Frauen befanden sich 39 (78 %) in einem Alter von über 40 Jahren, d. h. im klimakterischen Alter. Die glandulär-zystische Hyperplasie ist also eine typische Erkrankung der Wechseljahre (gleicher Ansicht sind *A. Hauermeier, R. Wenner, J. Hess*). Bei den 11 Frauen unter 40 Jahren trat die glandulär-zystische Hyperplasie zweimal nach einer Geburt, einmal nach einem Abort und einmal nach einer Strumektomie auf, d. h., bei 4 von 11 Fällen kam bei jüngeren Frauen die Störung nach einer grösseren physischen und psychischen Belastung zum Ausbruch. Vgl. *M. Bleuler, G. Benedetti* und *G. Benedetti u. K. Fries*. Da wir nur eine kleine Anzahl Fälle untersuchten, wurde zum Vergleich in Tabelle 2 noch die Altersverteilung von 200 glandulär-zystischen Hyperplasien aufgezeichnet. (Diss. von *J. Hess*, 1951.) Wir sehen, dass sich die beiden Kurven weitgehend decken. Immerhin ist zu beachten, dass *Hess* 21 % der Hyperplasien bei denen unter 20 Jahren feststellen konnte.

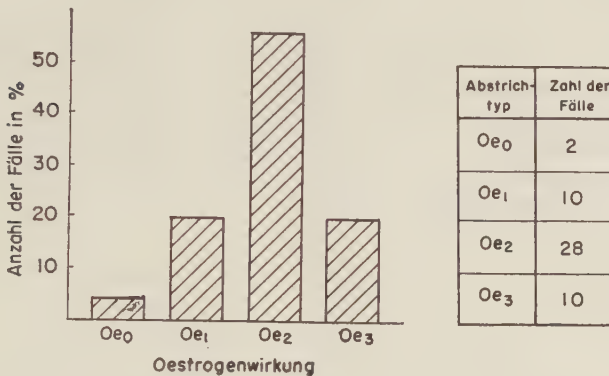
B. Die Oestrogenwirkung im Vaginalabstrich bei glandulär-zystischer Hyperplasie

Wir haben bei unseren Fällen von glandulär-zystischer Hyperplasie des Endometriums die Vaginalabstriche auf ihren Oestrogenwirkungsgrad untersucht. Bei der Klassifikation der einzelnen Abstriche hielten wir uns an die Oestrogenwirkungsgrade, wie sie *Artner u. Koller* angegeben haben. Dabei soll der Vaginalabstrich, gefärbt nach *Papanicolaou*, gleichsam ein Mass für die Oestrogenproduktion der Follikelzysten sein. Wir wiederholen, dass 32 von 50 Fällen bei der Abstrichentnahme noch mehr oder weniger bluteten. Bei den übrigen 18 Fällen sistierte die Blutung schon vor dem Abstrich, oder es handelte sich um Fälle mit den verschiedensten Menstruationsstörungen (Menorrhagien, Hypermenorrhoen, Polymenorrhoen und Zwischenblutungen), bei denen man zur Abklärung einen Vaginalabstrich und eine Kurettage vornahm.

Von 50 Fällen von glandulär-zystischer Hyperplasie zeigen im Vaginalabstrich nur 10, d. h. $\frac{1}{5}$, einen hohen Oestrogenwirkungsgrad (d. h. ein Überwiegen der azidophilen Oberflächenzellen mit kleinem pyknotischem Kern). Siehe Figur 1. Diese hohen Oestrogenwirkungsgrade sind selten einmal ausgeprägter als die Abstrichbilder in der späten Follikel- oder frühen Lutealphase eines gewöhnlichen Zyklus. Bei der glandulär-zystischen Hyperplasie hätten wir aber einen viel grösseren Prozentsatz

Figur 1

Anzahl der Fälle mit bestimmtem Oestrogenwirkungsgrad im Vaginalabstrich bei glandulär-zystischer Hyperplasie des Endometriums (Total 50 Fälle = 100 %))



von Fällen mit hoher Oestrogenwirkung erwartet. Immerhin zeigt dieses Fünftel der Fälle mit hoher Hormoneinwirkung, dass bei der glandulär-zystischen Hyperplasie tatsächlich Fälle mit hoher Follikelhormonwirkung im Sinne *R. Schröders* vorkommen. Diese Fälle mit hoher Hormonwirkung im Abstrich legen uns die Diagnose auf glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums nahe, aber nur, wenn das klinische Bild im gleichen Sinne spricht. Finden wir klinisch keine Amenorrhoe mit nachfolgender Dauerblutung, sondern eine Hyper- oder Polymenorrhoe, was auch vorkommt, so sind wir trotz der hohen Oestrogenwirkung im Vaginalabstrich in der Diagnose unsicher. Wir sind auf die Histologie des Endometriums angewiesen.

Vier Fünftel der Fälle von glandulär-zystischer Hyperplasie weisen im Vaginalabstrich eine mittlere bis niedrige oder gar keine Oestrogenwirkung auf. Der Abstrich ist in solchen Fällen für die Diagnose wertlos. Im Gegenteil, er kann uns irreleiten. Denn auf einen mittleren Oestrogenwirkungsgrad (d. h. Überwiegen der basophilen Oberflächenzellen) stossen wir normalerweise schon in der Mitte der Follikel- und in der mittleren und späten Korpus-luteumphase. Bei einem Abstrich von mittlerer Oestrogenwirkung (Oe₂)

ist die Diagnose auf glandulär-zystischer Hyperplasie — ohne Kenntnis der klinischen Symptome — nicht in einem einzigen Fall gestellt worden. Bei den Abstrichen mit niedriger und keiner Oestrogenwirkung (Oe_1 und Oe_0) erübrigt sich ein Kommentar über eine diagnostische Möglichkeit.

Der Vaginalabstrich gibt somit nur in einem Fünftel der Fälle einen diagnostischen Hinweis für glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums. Von einem Ersatz der Histologie kann nicht die Rede sein.

Eine einfache Deutung des Ergebnisses wäre darin gegeben, dass man sagt: Dieses Fünftel der Abstriche mit hohem Oestrogenwirkungsgrad sind Fälle von Follikelpersistenz, und die Blutungen sind Nekroseblutungen. Bei den anderen Fällen hingegen handelt es sich um Follikelabbruchblutungen mit bereits atretisch gewordenen Follikeln.

C. Die zeitliche Abhängigkeit der Oestrogenwirkung von der letzten Periode

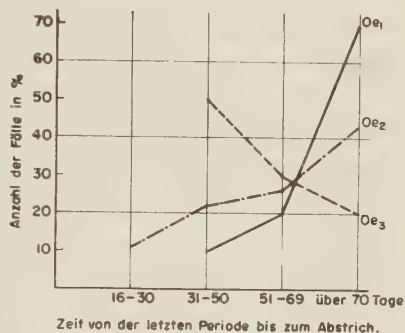
Von jeder Frau wurde eine genaue Blutungskurve, womöglich mit Angabe der letzten, noch mehr oder weniger normalen Menstruation aufgenommen. Wir wollten sehen, ob zwischen der letzten Menstruation und der Abstrichentnahme eine bestimmte zeitliche Abhängigkeit besteht. Dieses Unterfangen schien aussichtslos, denn die Abstriche wurden zu ganz verschiedenen Zeitpunkten ausgeführt. Das eine Mal blutete die Patientin seit Wochen, das andere Mal seit ein paar Tagen, wieder eine andere blutete überhaupt nicht mehr. Betrachten wir nun Tabelle 3. Zuerst haben wir alle Fälle nach den Oestrogenwirkungsgraden gesondert und dann für jede einzelne Patientin ausgerechnet, wieviel Tage seit der letzten normalen Menstruation verflossen sind. Die gefundene Anzahl Fälle mit bestimmter Hormonwirkung und bestimmter Anzahl von Tagen wurde in das entsprechende Feld eingetragen. Die Tabelle 3 ist in Figur 2 mit den approximativen Prozentwerten (cave kleine Anzahl) graphisch dargestellt.

Wir sehen, dass sich die niederen Oestrogenwirkungsgrade in der untersten Kolonne (70 und mehr Tage) häufen; die hohen Oestrogenwirkungen sind nur mit 2 von total 10 Fällen vertreten. Gerade umgekehrt verhalten sich die beiden Gruppen zwischen 31 - 50 Tagen: nur ein einziger Fall (von 10) mit niedriger aber 5 (von 10) mit hoher Oestrogenwirkung im Abstrich. Die mittleren Oestrogenwirkungen weisen zwischen 31 u. 69 Tagen die grösste Anzahl Fälle auf (13). Wir stellen also fest, dass die

Tabelle 3

Die Abhängigkeit der Oestrogenwirkung von der Zeit nach der letzten Periode

Anzahl der Tage seit der letzten normalen Periode	Oe ₀	Oe ₁	Oe ₂	Oe ₃
16—30			3	
31—50	2	1	6	5
51—69		2	7	3
70 u. mehr		7	12	2



Fälle mit hoher Oestrogenwirkung im Abstrich am häufigsten zwischen dem 31. und 50. Tag nach der letzten Menstruation vorkommen. Von da ab nimmt ihre Zahl kontinuierlich ab. Die niedrigen Abstrichtypen aber weisen die grösste Häufigkeit bei 70 und mehr Tagen auf. Das Nachlassen der FH-Wirkung von einem „gewissen Zeitpunkt“ ab zeigt uns noch besser das folgende Kapitel.

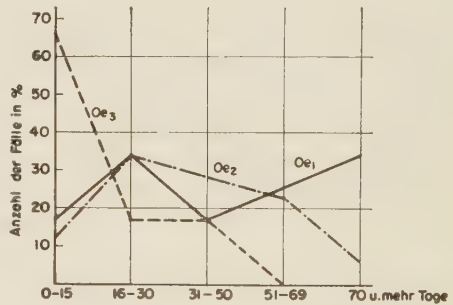
D. Die Abhängigkeit der Oestrogenwirkung von der Dauer der Metrorrhagie

Als nächstes haben wir eine Tabelle 4 zusammengestellt. (Beachte auch die kurvenmässige Darstellung in Figur 3.) Hier sehen wir die Abhängigkeit der Oestrogenwirkung von der Dauer der Blutung. Dabei ist hervorzuheben, dass nur solche Fälle gezählt wurden, die zur Zeit der Abstrichentnahme noch bluteten (total 32). Diese Tabelle 4 veranschaulicht im wesentlichen dasselbe wie Tabelle 3. Sie zeigt aber, dass in Tabelle 3 vor allem bei den mittleren Oestrogenwirkungen Fälle mitgezählt wurden, die sich bereits wieder in einer neuen Proliferationsphase befunden haben. Man erkennt, dass die mittlere Oestrogenwirkung mit der Dauer der Blutung ebenso abnimmt wie bei den Fällen mit hoher Follikelhormonwirkung,

Tabelle 4

Vergleich zwischen der Dauer der Blutung und dem Oestrogenwirkungsgrad
(nur Fälle, die bei der Abstrichentnahme noch bluteten)

Dauer der Blutung	Oe ₀	Oe ₁	Oe ₂	Oe ₃
0—15		1	2	4
16—30	1	2	6	1
31—50	1	1	5	1
51—60			4	
über 70		2	1	



nur eben etwas später. Sehr charakteristisch verteilen sich die Fälle mit hoher Oestrogenwirkung, siehe Fig. 3. Es ist auffallend, dass *hohe Follikel-hormonkonzentrationen fast ausschliesslich bei Blutungsbeginn* vorkommen! Oe₁ verhält sich nicht sehr signifikant, doch zeigt sich auch da, dass es sich um einen Endzustand handelt, d. h., *je länger es blutet, desto zahlreicher werden die Fälle mit niederem Oestrogenwirkungsgrad*. An anderer Stelle werden wir nochmals auf das etwas atypische Verhalten von den niederen Hormonwirkungen zurückkommen. Wir halten fest, dass die Oestrogenwirkung mit der Dauer der Blutung abnimmt.

E. Die Dauer der Amenorrhoe bei den verschiedenen Oestrogenwirkungen im Vaginalabstrich

Wir fragten uns, ob zwischen der Dauer der Amenorrhoe (d. h. zwischen der Zeit von der letzten Periode und dem Beginn der irregulären Blutung) und den verschiedenen Oestrogenwirkungsgraden eine Wechselbeziehung besteht. Die Tabelle 5 zeigt, dass bei den hohen und mittleren Oestrogenwirkungsgraden ungefähr die gleiche Zeit verstreicht, bis es zur Blutung kommt. Bei den niedrigen Follikelhormoneinwirkungen aber dauert es länger. Diese Feststellung passt nicht zu den früher erhobenen Befunden. Wir haben dort dargelegt, dass die Follikelhormonwirkung

Tabelle 5

*Die Zeit, die verstrichen ist seit der letzten normalen Periode
bis zum Blutungsbeginn (Dauer der Amenorrhoe)*

Anzahl der Tage seit der letzten normalen Periode	Oe ₀	Oe ₁	Oe ₂	Oe ₃
0—15	1		2	1
16—30	1	2	17	6
31—50		3	6	3
51—69		2	2	
70 u. mehr		3	1	

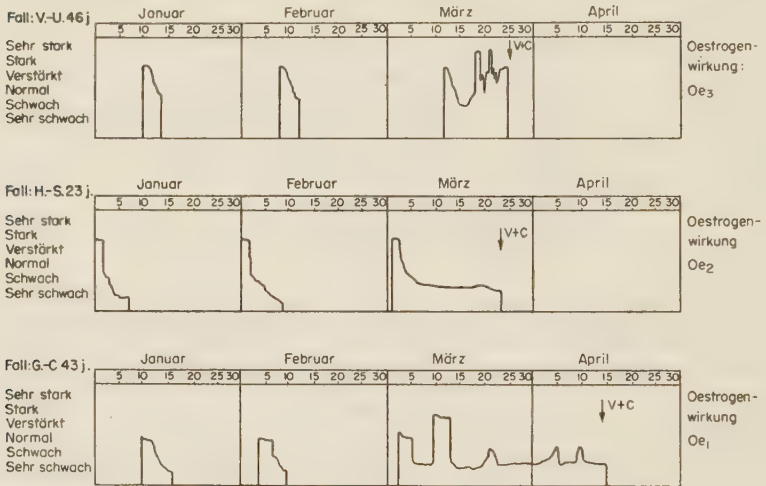
absinkt, je länger es geblutet hat. Wenn dieses Gesetz für alle glandulär-zystischen Hyperplasien Gültigkeit besitzt, so muss bei allen Fällen vor oder zu Beginn der Blutung eine hohe Oestrogenmenge wirksam gewesen sein. Folglich sollte auch bei den niederen Hormonwirkungen genau die gleiche Zeit vorübergehen bis zur Metrorrhagie wie bei den übrigen Fällen. Die Tabelle 5 bestätigt uns das für die Gruppe der niederen Hormonmengen nicht. Daraus liesse sich der Schluss ziehen, dass schon zu Beginn der Blutung oder vor der Blutung ein niederer Follikelhormonspiegel vorhanden war.

IV. Kasuistik

In Figur 4 und 4a haben wir 6 typische Fälle von glandulär-zystischer Hyperplasie zusammengestellt. Sie zeigen, dass es darauf ankommt, wann wir den Abstrich entnehmen. Nach kurzer Blutung finden sich hohe Oestrogenwirkungen. Je länger die Blutung dauert, desto niedriger ist die Hormonwirkung im Vaginalabstrich. Nach unserer Ansicht war in jedem dieser 6 Fälle zu Beginn der Blutung eine mehr oder weniger hohe Oestrogenwirkung vorhanden. Das Nachlassen der Follikelhormonwirkung — bedingt durch regressive Veränderungen am Follikel — führte zur Blutung. Folglich handelt es sich um Abbruchblutungen. Ein schönes Beispiel dafür ist der Fall H. B. in Figur 4a. Das Geschehen der Abbruchblutung darf nach den Zahlen in Tabelle 4 als die Regel betrachtet werden. Wie ist aber die lange Blutung bei den Fällen G. C. und S. D. zu erklären, wenn es sich um einen Follikelabbruch handelt? Oder allgemeiner, wieso

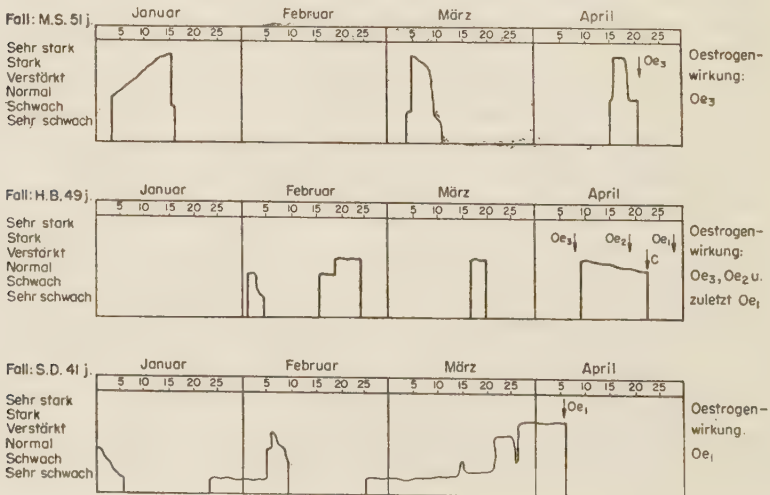
Figur 4

Drei Fälle von glandulärer Hyperplasie: Vergleich zwischen der Blutungskurve und der Oestrogenwirkung im Vaginalabstrich, Abbruchblutungen



Figur 4a

Drei weitere Fälle von glandulär-zystischer Hyperplasie: Abnahme der Oestrogenwirkung mit der Blutungsdauer, Abbruchblutungen



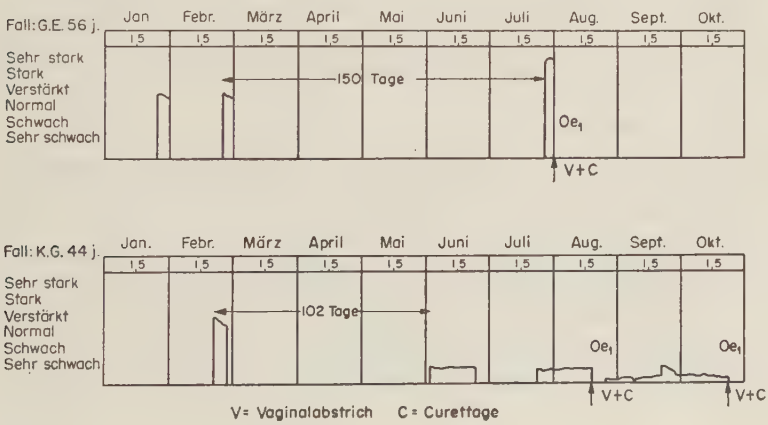
bluten bei glandulärer-zystischer Hyperplasie die Patientinnen oft monatelang, wenn es sich doch in der Regel um Abbruchblutungen handelt. *Tietze* gibt dafür folgende einleuchtende Erklärung: Bei normaler Menstruation kommt der neue ovarielle und dadurch auch der endometrane Zyklus wieder in Gang. Anders meist bei der glandulär-zystischen Hyperplasie, es kommt nicht sofort wieder ein Zyklus auf eine neue Follikelgeneration. Der Hypophysenvorderlappen ist wohl durch den persistenten Follikel stark gehemmt worden, so dass keinerlei Impulse für ein neues Follikelwachstum dem Ovar zufließen, und so hört der Nachschub von Follikeln auf. Die Enthemmung erfolgt erst allmählich, nicht plötzlich. Die Folge davon ist, dass die Regeneration der endometranen Wundfläche verzögert ist. Kein Follikelhormon sorgt für das Entstehen einer neuen Funktionalis. Aus diesen Überlegungen ist auch die ausgezeichnete therapeutische Wirkung von Follikelhormongaben bei glandulär-zystischer Hyperplasie verständlich.

Auch die Fälle mit keiner Oestrogenwirkung im Vaginalabstrich lassen sich nach den letzten Ausführungen zwanglos erklären.

Ausser den Abbruchblutungen, bei denen die Oestrogenwirkung geringer wird, je länger die Blutung dauert, liess sich noch ein prinzipiell anderer Blutungstypus feststellen. Die längere Dauer der Amenorrhoe bei gewissen Fällen mit niedriger Hormonwirkung haben wir schon früher auf eine geringe Oestrogenwirkung *vor* der Blutung zurückgeführt. In Figur 5 sind zwei Fälle von glandulär-zystischer Hyperplasie mit ungewöhnlich

Figur 5

Zwei Fälle von glandulär-zystischer Hyperplasie mit Nekroseblutungen



langer Amenorrhoe und niedriger Oestrogenwirkung im Vaginalabstrich aufgezeichnet. Bei der 56jährigen Patientin G. E. werden am 10. Tag der Metrorrhagie ein Abstrich und eine Kurettage ausgeführt. Die Histologie des Endometriums ergibt eine glandulär-zystische Hyperplasie. Das zytologische Bild der Scheide zeigt einen niedrigen Oestrogenwirkungsgrad, was zu Beginn einer Blutung aussergewöhnlich ist. Wir sehen in Tabelle 4 nur einen einzigen Fall, der schon nach zehntägiger Blutung eine niedere Follikelhormonwirkung aufweist, und das ist der eben besprochene. Man darf also annehmen, dass hier schon zu Beginn und vor der Blutung nur eine geringe Hormonmenge wirksam war. Es ist unwahrscheinlich und widerspricht der Tabelle 4, dass die Hormonmenge in 10 Tagen von einem hohen auf einen sehr niedrigen Wert absinkt. Zudem würde ein hoher Oestrogenismus, wenn er 150 Tage lang auf das Endometrium einwirkt, viel früher zur glandulär-zystischen Hyperplasie mit Nekroseblutung führen. Das beweist Tabelle 5, wo bei hoher Oestrogenwirkung nie eine Amenorrhoe von über 50 Tagen vorkommt. Somit lässt sich der Schluss ziehen, dass bei unserem Fall schon vor der Blutung eine niedrige Oestrogenwirkung vorhanden war. Folglich müssen wir annehmen, dass auch eine geringgradige Follikelhormonmenge zur glandulär-zystischen Hyperplasie führt, falls sie lange genug auf das Endometrium einwirkt.

Auch der 2. Fall von Figur 5 (Patientin K. G.) gehört hierher. Nur können wir nicht den Beweis erbringen, dass schon zu Blutungsbeginn im Vaginalabstrich eine niedrige Oestrogenmenge wirksam war. Hingegen spricht die lange Amenorrhoe und die sich über Monate hinziehende Blutung mit gleichbleibender, sehr niedriger Oestrogenwirkung im Abstrich dafür.

Auch *Narik* und *Rockenschaub* (ebenso *Gitsch* u. *Seibert*, *Pundel*, *Eichenberger* u. v. a.) vertreten die Ansicht, dass eine nicht übermässige, aber protrahiert wirkende FH-Menge zum Bild der glandulär-zystischen Hyperplasie führen kann.

Diese Hyperplasie kommt unserer Meinung nach nicht durch eine Follikelpersistenz, sondern durch sich dauernd ablösende und wieder vergehende Follikel bei fehlender Ovulation im Sinne *R. Meyers* zustande. Die dauernd sich ablösenden Follikel produzieren nur geringe Hormonmengen, da die Follikel nie zur Blüte gelangen. Die Hormonwirkung ist aber langdauernd. Und hier kommt es durch die immer weitergehende Proliferation des Endometriums zu Ernährungsstörungen und Nekrosen. Die Blutungen dürften *Nekroseblutungen* sein. Dieser Blutungstyp ist bei unserem Material selten. Unter den untersuchten 50 Fällen fanden sich nur 2 (4 %).

V. Diskussion und Schlussfolgerungen

Wir versuchen, die einleitend gestellten Fragen zu beantworten:

Ad 2. Am einfachsten löst sich die Frage, ob der Vaginalabstrich bei der glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums eine neue diagnostische Möglichkeit bringt. Dies lässt sich verneinen, da nur ein Fünftel der Fälle im Abstrich eine hohe Oestrogenwirkung aufweist.

Ad 3. Eine Differenzierung zwischen Follikelabbruch- und Nekroseblutung war das eigentliche Ziel der Arbeit. Wir haben die von R. Wenner vermuteten Blutungstypen tatsächlich auch gefunden. Unsere Begriffe decken sich jedoch nicht. Die Fälle mit Nekroseblutung zählt Wenner unter die schwerere Form der glandulär-zystischen Hyperplasie, die meist nicht spontan heilt und die oft einen hochgradigen und langdauernden Hyperoestrogenismus aufweist (siehe Kapitel I). Diese Nekroseblutung ist durch eine Follikelpersistenz bedingt. Er unterscheidet 3 Grade:

- a) eine Follikelpersistenz von einigen Wochen,
- b) eine Follikelpersistenz von einigen Monaten und
- c) eine perennierende Follikelpersistenz.

An Hand von Tabelle 4 und Figur 3 sehen wir, dass hohe Oestrogenwirkungen, wenigstens im Abstrich, so gut wie nie langdauernd sind. Sie kommen bei Blutungsbeginn vor. Von 6 Fällen mit starker Acidophilie hatten 4 (66 %) weniger als 15 Tage, einer 18 Tage und ein einziger 49 Tage lang geblutet. Eine Follikelpersistenz von einigen Monaten oder gar eine perennierende Persistenz mit Nekroseblutung können wir also nicht feststellen. Wäre die Theorie der Nekroseblutung richtig, so müssten die Zahlen bei den hohen Oestrogenwirkungsgraden gerade umgekehrt ausfallen, d. h. ausgerechnet bei den langanhaltenden Blutungen müssten wir hohe Follikelhormonwirkungen im Vaginalabstrich finden. In der Tat ist aber gerade das Gegenteil wahr (Tabelle 4): hohe Oestrogenwirkungen bei Blutungsbeginn; niedere Hormoneinflüsse nach langer Blutung. Diese bei der Mehrzahl der Fälle gefundene Gesetzmässigkeit, dass die Oestrogenwirkung abnimmt, je länger die Blutung dauert, lässt uns vermuten, dass *die Blutung durch ein Absinken der Hormonkonzentration ausgelöst wird*. Das Nachlassen der Oestrogenwirkung aber bedeutet regressive Veränderungen am cystischen, persistenten Follikel, d. h. Follikelabbruch. Die Blutung ist folglich eine *Abbruchblutung*.

Vereinzelt scheint aber eine Follikelpersistenz von einigen Wochen vorzukommen. (1 Fall blutete 49 Tage lang und zeigte im Vaginalabstrich

immer noch eine hohe Oestrogenwirkng). Hier darf man wohl von einer Nekroseblutung im Sinne *R. Wenners* sprechen. Aber das ist nicht die Regel!

Gegen Nekroseblutung spricht auch noch die Histologie des Endometriums. In 5 von 10 Fällen wird — bei hoher Oestrogenwirkung im Vaginalabstrich — am Endometrium nur eine *leichte* glandulär-zystische Hyperplasie gefunden.

Auch *E. Gitsch* und *E. Seibert* kamen, allerdings auf etwas andere Art, mit Hilfe der Vaginalabstriche zur Ansicht, dass die Blutung bei der glandulär-zystischen Hyperplasie, wie die Menstruationsblutung, durch ein Absinken des Follikelhormonspiegels zustande kommt.

Ausser den Abbruchblutungen lernten wir noch eine andere Blutungsart kennen.

Wir haben gesehen, dass bei gewissen Hyperplasien eine längere Amenorrhoe und eine niedrige Oestrogenwirkung schon bei beginnender Blutung vorkommt. Daraus liess sich mit Hilfe von 2 Fällen (Figur 5) der Schluss ziehen, dass auch *eine niedrige, langanhaltende Oestrogenwirkung eine glandulär-zystische Hyperplasie hervorrufen kann*. Diese niedrige, über Wochen und Monate sich hinziehende Oestrogenwirkung führen wir im Ovar auf dauernd zugrunde gehende und sich neubildende Follikel im Sinne *R. Meyers* zurück. Die Blutung wird hier nicht durch den Abfall der Oestrogene ausgelöst, sondern wegen der immer weiter fortschreitenden Proliferation des Endometriums treten schliesslich Ernährungsstörungen und Nekrosen auf. Es handelt sich also um *Nekroseblutungen*.

Auch wir können also das Vorkommen von Nekroseblutungen wahrscheinlich machen. Sie sind aber nicht durch einen langdauernden Hyperoestrogenismus — der kaum je vorkommt — bedingt, sie werden durch sehr lang einwirkende, nur kleine Oestrogenmengen hervorgerufen.

Ad 1. Zeigt der Vaginalabstrich bei glandulär-zystischer Hyperplasie ein bestimmtes gesetzmässiges Verhalten? Ja. Für die Mehrzahl der Fälle nimmt die Oestrogenwirkung mit der Dauer der Blutung ab (Follikelabbruchblutungen). Bei einigen wenigen Fällen treffen wir schon zu Beginn der Blutung eine geringe Hormonwirkung. Klinisch weisen sie eine längere Amenorrhoe auf (Nekroseblutungen).

VI. Zusammenfassung

1. Wir haben bei 50, meist blutenden Fällen von glandulär-zystischen Hyperplasien des Endometriums die Vaginalabstriche, gefärbt nach *Papanicolaou*, auf die Oestrogenwirkung untersucht. Nach *Artner* und *Koller* unterscheiden wir einen hohen, einen mittleren und einen niedrigen Oestrogenwirkungsgrad.
2. Von den 50 Fällen zeigte nur ein Fünftel eine hohe Oestrogenwirkung im Vaginalabstrich. Für die Diagnose eignet sich folglich die Abstrichmethode nicht.
3. Die Oestrogenwirkung nimmt in der Regel mit der Dauer der Blutung ab. Zu Beginn der Blutung haben wir hohe FH-Wirkungen, dann mittlere und noch später niedrige. Daraus haben wir den Schluss gezogen, dass bei der glandulär-zystischen Hyperplasie die Blutungen im allgemeinen Follikelabbruchblutungen sind, bedingt durch ein Absinken des Follikelhormonspiegels.
Für die Praxis erweist sich demnach die Zytologie des Vaginalabstrichs nützlich für die Beurteilung, in welcher Phase der Hyperplasie wir uns befinden und wie weit die regressiven Veränderungen am Follikel schon fortgeschritten sind.
4. Länger dauernde (einige Monate oder perennierende) Follikelpersistenzen mit Hyperoestrogenismus und Nekroseblutung konnten wir nicht feststellen. Selten einmal (1 Fall von 50 = 2 %) scheint eine Persistenz von einigen Wochen mit daraus resultierender Nekroseblutung vorzukommen.
5. Vereinzelt kommen niedrige Oestrogenwirkungsgrade auch bei Blutungsbeginn vor. Klinisch ist die Dauer der Amenorrhoe verlängert. An Hand von zwei Beispielen konnten wir zeigen, dass auch eine langdauernde, niedrige FH-Wirkung zu glandulär-zystischer Hyperplasie führen kann. Diese Blutungen halten wir für Nekroseblutungen.

Literaturverzeichnis

- Adler, K.*: Die Veränderungen des Scheidenepithels während des Menstruationszyklus und der Gestationsperiode. Arch. f. Gynäk., 134, 504, 1928.
- Artnet, J., und Koller, A.*: Zur Beurteilung von Scheidenabstrichen in der gynäkologischen Endokrinologie. CIBA-Sym., 1, 147, 1953.
- Behring, H. v.*: Über das Wesen und die Ätiologie cystisch-hyperplastischer Drüsenveränderungen der weiblichen Generationsorgane, einschliesslich der sogenannten Endometriosen. Zbl. f. Gynäk., 55, 2657, 1931.
- Benedetti, G.*: Beziehungen zwischen endokrinem und psychopathologischem Geschehen bei der glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums. Schweiz. Arch. f. Neurologie u. Psychiatrie 78, 1/2, 1956.
- Benedetti, G., u. Fries, K.*: Beziehungen zwischen endokrinem und psychopathologischem Geschehen auf dem Gebiet der „juvenilen Blutung“ und der Granulosa- bzw. Thekazelltumoren. Schweiz. med. Wschr. 44, 1255, 1956.
- Berger, J.*: Le rôle de la colpocytologie dans la surveillance et le traitement des lésions cervicaux. Rev. Franc. de Gynec. et d'obst., 1-2, 1, 1957.
- Bleuler, M.*: Psychisches und Endokrines Krankheitsgeschehen. Arch. d. Julius-Klaus-Stiftung. 25, 237, 1950.
- Endokrinologische Psychiatrie. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 1954.
- Besserer, G.*: Das cytologische Bild des Scheidenabstriches bei der glandulär-zystischen Hyperplasie. Arch. f. Gynäk., 180, 74, 1951.
- Dierkes, K.*: Der normale menstruelle Zyklus der menschlichen Vaginalschleimhaut. Arch. f. Gynäk., 130, 46, 1927.
- Experimentelle Untersuchungen an menschlicher Vaginalschleimhaut. Arch. f. Gynäk., 138, 111, 1929.
- Zur Frage des menstruellen Zyklus der menschlichen Vagina. Zbl. f. Gynäk., 54, 1882, 1930.
- Eichenberger, E.*: Die diagnostische Bedeutung der Vaginalabstrichtechnik nach Papanicolaou für die gynäkologische Endokrinologie. Schweiz. med. Wschr 81, 1007, 1951.
- Flury, E., u. Berger, J.*: Zytologische Untersuchungen über die normale und künstliche Menopause bei der Ratte. Gynaecologia, 140, 250, 1955.
- Gitsch, E., und Seibert, E.*: Die glanduläre Hyperplasie des Endometriums im Spiegel der Zytologie des Scheidenepithels. Z. Geburtsh., 140, 266, 1954.
- Hauermeyer, A.*: Endometropathia hyperplastica und Umwelt. Arch. f. Gynäk., 167, 189, 1938.
- Herrnberger, K.*: Über die Beeinflussung des kindlichen Vaginalepithels durch Follikelhormon. Arch. f. Gynäk., 167, 506, 1938.
- Hess, J.*: Zur Histologie des Endometriums bei funktionellen atypischen Uterusblutungen. Inaug.-Diss., Benno Schwabe, Basel 1952.
- Käser, O.*: Hormonbestimmungen bei Amenorrhoeen. Gynaecologia, 128, 1949.
- Keller, M.*: Die Extraktion und Bestimmung von Phenolsteroiden im Urin. Gynaecologia, 136, 358, 1953.
- Meyer, R.*: Zur Lehre von der Ovulation und der mit ihr in Beziehung stehen-

- den normalen und pathologischen Vorgänge am Uterus, nebst Bemerkung zur Hormonlehre. Zbl. f. Gynäk., 44, 473, 1920.
- Murray, E. G.: Studien über Veränderungen des Zellinhaltes der Vagina. Arch. f. Gynäk., 165, 635, 1938.
- Murray, E., und Herrnberger, K.: Über den funktionellen Zustand der Scheidenschleimhaut nach operativen Eingriffen am Genitale. Arch. f. Gynäk., 167, 167, 1938.
- Napp, J., und Plotz, J.: Der Wert des Vaginalabstrichs. Diagnose und Behandlung der funktionellen Amenorrhoe und der zystisch-glandulären Hyperplasie des Endometriums. Med. Klin., 47, 104, 1952.
- Narik, G., und Rockenschaub, A.: Die Formen des Hyperöstrinismus und deren Behandlung mit Gelbkörperhormon. Zbl. f. Gynäk., 73, 1607, 1951.
- Papanicolaou, G. N.: The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears. Am. J. Anat., 52, 519, 1933.
- A general survey of the vaginal smear and its use in research and diagnosis. Amer. J. Obstetr., 51, 316, 1946.
- Atlas of Exfoliative Cytology Papanicolaou. Commonwealth Fund, Cambridge, Mass. 1954.
- Probst, V., und Roth, A.: Über die Bedeutung des Vaginalabstrichs zur Erkennung des Follikelhormonspiegels. D. med. Welt., 20, 590, 1951.
- Pundel, J. P.: Les frottis vaginaux et cervicaux. Masson & Cie., Paris 1950.
- Du rapport entre l'indice acidophile et karyopycnotique des frottis vaginaux en fonction de l'activité œstrogénique. Acta clin. Belg., 5, 66, 1950.
- Runge, H.: Gynäkolog. Zytologie. Vorträge und Diskussionen auf dem Symposium in Heidelberg, 1953.
- Schröder, R.: Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie des Endometriums. Arch. Gynäk. 98, 81, 1912.
- Der anatomische und klinische Begriff der Metropathia hämorrhagica. Zbl. f. Gynäk. 44, 1401, 1920.
- Shaw, W.: The Relation of Ovarian Function to Menstruation. J. Physiol. (Brit.), 60, 193, 1925.
- Smolka, H., und Soost, H. J.: Grundriss und Atlas der Gynäkolog. Cytodiagnostik, G.-Thieme-Verlag, Stuttgart 1956.
- Stockard, C. R., und Papanicolaou, G. N.: The existence of a typical oestrous cycle in the guinea pig with a study of its histological and physiological changes. Amer. J. Anat., 22, 225, 1917.
- Tietze, K.: Der weibliche Zyklus und seine Störungen. Erschienen in Seitz-Amreich, Biologie und Pathologie des Weibes. 2. Bd. Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien 1952.
- Traut, H., Loch, P., und Kuder, A.: Cyclical Changes in the human vaginal Mucosa. Surg., Gyn. and Obst., 63, 7, 1936.
- Traut, H., und Papanicolaou, G. N.: Vaginal smear changes in endometrial hyperplasias and in cervical keratosis. Anat. Record., 82, 83, 1942.
- Voss, C.: Form und Mass der Endometrien, ihre Bedeutung für die Konstitutionsforschung. Z. f. Geburtsh., 140, 288, 1954.
- Wenner, R.: Zur hormonalen Therapie der glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums. Helv. med. Acta, 11, 1944.
- Grundriss der gynäkolog. Endokrinologie. Schwabe, Basel 1952.
- Zinser, H. K.: Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie. Fischer Verlag, Jena 1957.

Gedruckt in Westdeutschland

